

Ф.Т.Малыхин<sup>1</sup>, Е.В.Титоренко<sup>1</sup>, В.А.Батулин<sup>2</sup>, Н.Г.Форсикова<sup>3</sup>

## Метаболический синдром и присоединение бактериальной инфекции как факторы риска фатального исхода при гриппе А / H1N1, осложненном пневмонией

1 – Ставропольская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310;

2 – Ставропольская государственная медицинская академия, кафедра клинической фармакологии, бактериологии и иммунологии факультета последилового образования: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310;

3 – МУЗ "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Ставрополя": 355042, Ставрополь, ул. Тухачевского, 17

*F.T.Malykhin, E.V.Titorenko, V.A.Baturin, N.G.Forsikova*

## Metabolic syndrome and bacterial infection as risk factors of death in influenza A / H1N1 complicated by pneumonia

**Key words:** pandemic flu, pneumonia, metabolic syndrome, sepsis.

**Ключевые слова:** пандемический грипп, пневмония, метаболический синдром, сепсис.

Пандемия гриппа А / H1N1 / pdm09 2009–2010 гг. вызвала серьезный интерес медицинского сообщества, а анализ ее результатов имеет большое значение для разработки алгоритмов действий при возможных новых волнах вирусной инфекции [1, 2]. Кроме того, необходим регулярный контроль ситуации в связи с возможностью возникновения мутаций пандемического штамма, ведущих к изменению его вирулентности или развитию резистентности к противогриппозным препаратам [3]. У подавляющего большинства пациентов заболевание заканчивалось полным выздоровлением в течение недели [4, 5]. Пациентам, страдающим ожирением, чаще требовались госпитализация и интенсивная терапия, среди них зафиксирована более высокая заболеваемость и смертность [4–7]. При пандемическом гриппе возможны первичная вирусная пневмония (I тип), пневмония вирусно-бактериальной этиологии (II тип, начало после 5-го дня от развития гриппа), III тип пневмонии (по времени возникновения – бактериальной, обычно ассоциированной с грамотрицательной микрофлорой, после 14-го дня) наблюдается при течении гриппа по типу системного заболевания [1]. При этом выявляются системные сосудистые изменения, выраженные геморрагические проявления [1]. Поражение легких при свином гриппе реализуется диффузным альвеолярным повреждением при искаженном иммунном ответе организма. Оно усугубляется тяжелой сочетанной и сопутствующей патологией, также искажающей иммунный ответ. В списке сопутствующих заболеваний преобладают хронические болезни органов дыхания, сердца и сосудов, хронический алкоголизм, сахарный диабет, ожирение [8–11]. Считается, что присоединение бактериальной инфекции наблюдается в 20–55 % случаев и не является определяющим

фактором в патогенезе данной вирусной инфекции [12]. Вместе с тем для практической деятельности представляется интересным анализ течения заболевания при присоединении бактериальной инфекции.

Приводим собственное наблюдение случая тяжелого течения пандемического гриппа, осложненного пневмонией.

Пациент П. 47 лет, преподаватель, доставлен в пульмонологическое отделение МУЗ ГКБ СМП 18.02.11 по экстренным показаниям. Предъявлял жалобы на кашель с трудно отделяемой слизисто-гноющей мокротой, одышку, выраженную общую слабость, повышение температуры до 39 °С. Из анамнеза: болен 8 дней, принимал парацетамол, ацетилцистеин без эффекта; появились эпизоды бреда. От гриппа не прививался. Жена перенесла "простудное" заболевание одновременно с П. и выздоровела. Пациент П. является курильщиком со стажем более 20 лет. Индекс курения (ИК) – 27 пачек / лет. Общее состояние тяжелое. Масса тела – 135 кг, рост – 189 см, индекс массы тела (ИМТ) – 37,8. Выраженный диффузный цианоз. Пульс – 110 в 1 мин. Артериальное давление – 180 / 100 мм рт. ст. Над правой половиной грудной клетки и от угла лопатки над левой – укорочение перкуторного звука, выслушиваются сухие хрипы, крепитация. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 36 в 1 мин. Язык обложен желтым налетом, с гнойничковыми высыпаниями. Живот увеличен за счет подкожного жирового слоя (толщиной до 15 см), окружность талии – 115 см. Печень выступает из подреберья на 7–8 см, болезненна. Среди лабораторных показателей обращали на себя внимание следующие: гемоглобин – до 172 г / л при гематокрите 47,3 %, лейкоцитоз – до  $13,5 \times 10^9$  / л, нейтрофильный сдвиг влево, лимфопения, тромбоцитоз – до  $600 \times 10^9$  / л, СОЭ – 27 мм / ч. Глюкоза крови – 14,5 ммоль / л, креатинин – 123 мкмоль / л, мочевины – 8,9 ммоль / л. Билирубин крови – 22,3 мкмоль / л. Кровь на стерильность – роста нет. Относительная плотность мочи – до 1030–1035, протеинурия – до 0,15 г / л, бактериурия ( $10^4$  КОЕ / мл), уробилин – до 3(+), сахар – до 3(+), ацетон – до 3(+). В мокроте 22.02.11 выявлены *Enterobacteriaceae spp.* ( $10^4$  КОЕ / мл). В мазках из носа и зева обнаружена РНК гриппа А / H1N1 / swin. Пульсоксиметрия свидетельствовала о резко выраженной гипоксемии ( $SpO_2$  – 64 %). На рентгенограмме с обеих сторон обнаружены обширные участки затемнения без четких контуров. При электро-

кардиографии выявлены синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) — 150 в 1 мин), неполная блокада правой ножки пучка Гиса и нарушение процессов реполяризации в заднебоковой стенке левого желудочка.

На основании полученных данных установлен клинический диагноз: грипп А / H1N1 / pdm09, внебольничная 2-сторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение. Осложнения: дыхательная недостаточность (ДН) III степени; острая сердечно-сосудистая недостаточность. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет II типа (на инсулине), декомпенсация; гипертоническая болезнь II степени, III стадии (риск 4); ожирение II степени. Вследствие тяжести состояния больного лечение проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии и включало противовирусные средства (осельтамивир), антибиотики (ципрофлоксацин, цефотаксим, ванкомицин), дигоксин, амиодарон, нитросорбид, гепарин, лазикс, короткодействующие препараты инсулина внутривенно через линеомат по уровню гликемии, оксигенотерапию. Обеспечены адекватные венозный доступ, санация и дренирование трахеобронхиального дерева (трахеостомия 19.02.11). Пациенту проводилась искусственная вентиляция легких в режиме гипервентиляции 100%-ным кислородом, SpO<sub>2</sub> достигала 94 %. Больной находился в сознании, был адекватен, состояние — стабильно тяжелое, рентгенологическая картина — без положительных изменений. Несмотря на комплексную терапию и проведенные реанимационные мероприятия, 28.02.11 наступила смерть пациента.

При аутопсии макроскопически: поверхность легких серо-розовая, с наличием мелкоочаговых кровоизлияний. Консистенция легких тестоватая. На разрезе ткань серо-красная, с поверхности

стекает обильная геморрагическая пеннистая жидкость. Стенки мелких бронхов и сосудов слегка выступают над поверхностью разреза, утолщены. При надавливании из мелких бронхов и бронхоиол выделяется белесоватое вязкое отделяемое. В отдельных сегментах просвет сосудов закрывают тромбы. Заключение проведенного патоморфологического исследования подтвердило наличие гриппа (в аутопсийном материале — трахее — обнаружены РНК вирусов гриппа А и гриппа А / H1N1 / pdm09); выявлены серозно-десквамационный трахеобронхит, серозно-фибринозно-геморрагическая пневмония. Осложнениями основного заболевания названы эндогенная интоксикация, миокардиодистрофия, острая сердечная недостаточность, некротический нефроз, паренхиматозная дистрофия внутренних органов. Отмечено поражение сердца: гипертрофия миокарда, мелкоочаговый кардиосклероз. Увеличение печени обусловлено наличием жирового гепатоза. Бактериологическое исследование секционного материала дало рост из ткани легкого *Escherichia coli*, из крови сердца — *Staphylococcus aureus* (в обоих случаях — 10<sup>4</sup> КОЕ / мл).

При микроскопическом исследовании легких обнаружены лейкоцитарная инфильтрация на фоне полнокровия сосудов и выраженного отека (рис. 1 и 2), десквамация эпителия, тромбоз сосудов (рис. 3), метаплазия эпителия бронхов (рис. 4), изменения по типу антракоза (рис. 2).

Данные патологоанатомического вскрытия и последующего гистологического исследования не противоречат клиническому описанию данного случая, подтверждают изменения по типу геморрагической

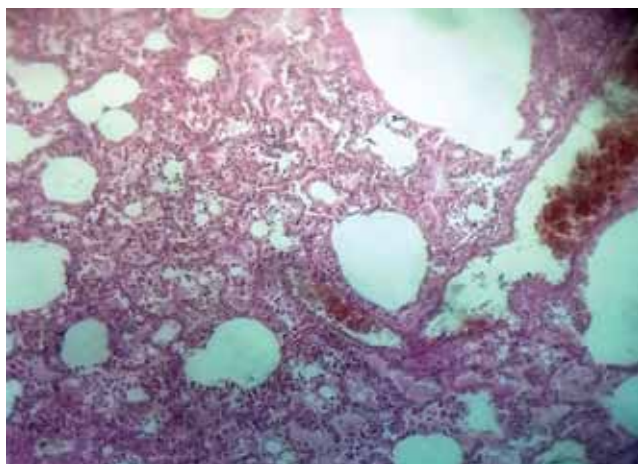


Рис. 1. Полнокровие сосудов, выраженный интерстициальный и внутриальвеолярный отек с очаговой нейтрофильной инфильтрацией межалвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином; × 240

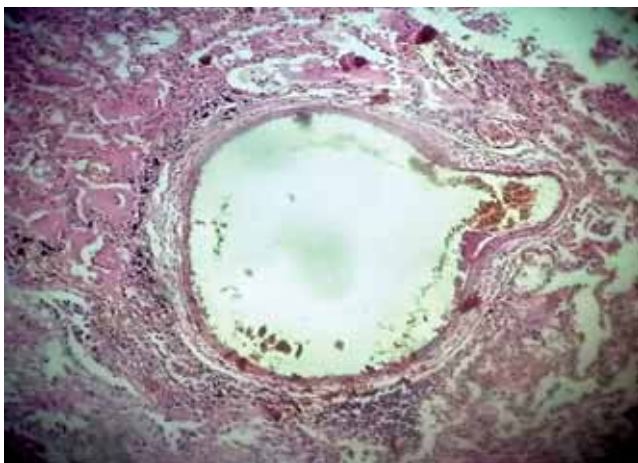


Рис. 2. Десквамация эпителия бронхиолы с умеренной перибронхиолярной инфильтрацией, внутриальвеолярный и межалвеолярный отек стромы, изменения по типу антракоза. Окраска гематоксилином и эозином; × 200

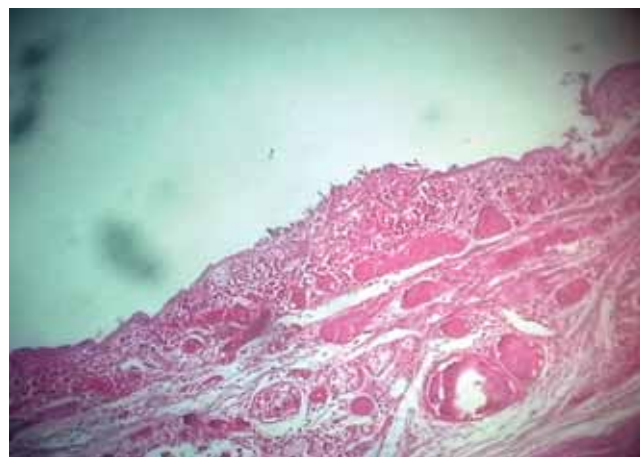


Рис. 3. Десквамация респираторного эпителия с тромбозом сосудов в подслизистом слое долевого бронха. Окраска гематоксилином и эозином; × 240

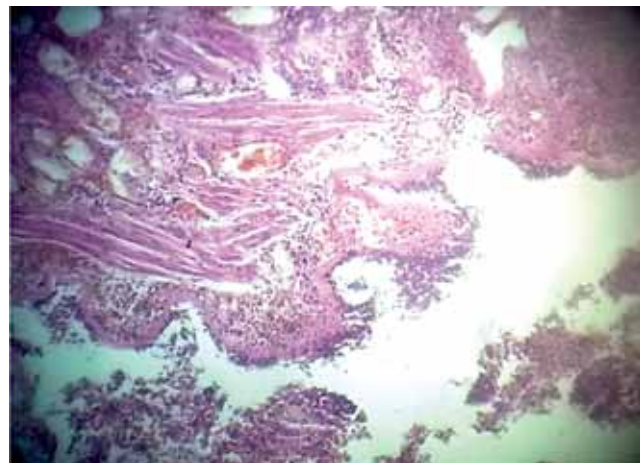


Рис. 4. Метаплазия респираторного эпителия сегментарного бронха в многослойный плоский. Окраска гематоксилином и эозином; × 200



консолидации легких, десквамативно-геморрагического трахеита, бронхита. Метаплазия эпителия бронхов может свидетельствовать как в пользу предшествующего хронического воспалительного процесса в бронхах у лица с табачной зависимостью (в сочетании с изменениями по типу антракоза при отсутствии указания на наличие профессиональных факторов), так и самой пневмонии (в сроки позднее 14 дней от ее начала).

Поражение легких у пациента П. по срокам его возникновения (8-й день от начала заболевания гриппом) может быть отнесено ко II типу пневмоний. В то же время при аутопсии обнаружены характерные для гриппа [1] проявления системного сосудистого поражения (геморрагические изменения в трахее и главных бронхах в виде сливающихся колец красного цвета, множественных мелкоочечных кровоизлияний в легких, слизистой желудка и множественных тромбозов легочных сосудов, образующиеся *in situ*), позволяющие отнести пневмонию у пациента П. к III типу (бактериальная), на это же указывает и выявление грамотрицательной флоры. Проблемы с избыточной массой тела / увеличением окружности талии, поражением сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия) и гипергликемией легко могут быть объединены в более глобальное понятие — "метаболический синдром" (1 основной и 2 дополнительных критерия) [13]. Естественно, что в связи с отсутствием данного диагноза в МКБ-10 речь о нем идет только в рамках дискуссии о факторах риска неблагоприятного исхода. Вместе с тем раздельное лечение каждого из проявлений синдрома не сказалось на прогнозе имевшейся у пациента П. патологии.

В то же время выделение *S. aureus* из крови, взятой из сердца, позволяет подозревать в нем проявление септицемии, что в сочетании с обнаружением грамотрицательной микрофлоры в мокроте и ткани легкого, несомненно, способствовало утяжелению течения заболевания. Правомочно считать, что бактериурия является проявлением не бактериального отсева, а следствием длительной катетеризации мочевыводящих путей. Очевидно, что почти все признаки сепсиса в анализируемом случае имеют место (клинические проявления инфекции и выделение возбудителя — 2 признака вместо 1 достаточного и 4 вместо 3 достаточных признаков синдрома системной воспалительной реакции: лейкоцитоз —  $> 2 \times 10^9 / \text{л}$ , ЧСС —  $> 90$  в 1 мин, ЧДД —  $> 20$  в 1 мин, повышение температуры  $> 38^\circ \text{C}$ ). Исключение составили не определявшиеся лабораторные маркеры системного воспаления [14, 15].

Таким образом, особенностями данного клинического случая являются:

- тяжелое течение гриппа А / H1N1 у пациента в возрасте до 50 лет с метаболическим синдромом, длительным табакокурением и поздним началом противовирусной терапии;
- осложнение пандемического гриппа А / H1N1 пневмонией тяжелого течения, возникшей на фоне хронического бронхита, с быстрым разви-

тием острой ДН, рефрактерной к проводимой терапии;

- несоответствие типа пневмонии по анамнестическим указаниям на продолжительность заболевания ее типу по бактериологическим данным и результатам проведенной аутопсии;
- описанное течение заболевания обусловлено наличием сопутствующей патологии, наряду с действием вируса, искажающей иммунный ответ организма, а также присоединением грамотрицательной микрофлоры и вероятной генерализацией стафилококковой инфекции, которые усугубили тяжесть патологии и ее прогноз.

Сходная ситуация в отношении факторов риска наблюдалась и у больного Б. 56 лет, переведенного из краевой инфекционной больницы в ГКБ СМП 03.03.11.

Пациент Б. является курильщиком на протяжении 42 лет, ИК —  $> 50$  пачек / лет. У него клинически диагностирован грипп А / H1N1 (полимеразная цепная реакция (ПЦР) на РНК гриппа А / H1N1 от 21.02.11 положительная) тяжелого течения. Осложнения: внебольничная 2-сторонняя пневмония, справа тотальная; острый респираторный дистресс-синдром, острая ДН III степени. Фоновые заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизематозно-бронхитический тип, тяжелое течение, фаза обострения; декомпенсированное легочное сердце; гипертоническая болезнь II степени, III стадии (риск 4); ожирение III степени, преимущественно абдоминальное; сахарный диабет II типа (на инсулине), субкомпенсированный. Рентгенологическая верификация диагноза представлена на рис. 5 и 6 (снимки выполнены в положении больного лежа). Несмотря на проводившуюся интенсивную терапию, пациент скончался 18.03.11.



Рис. 5. Рентгенограмма легких больного Б. от 02.03.11

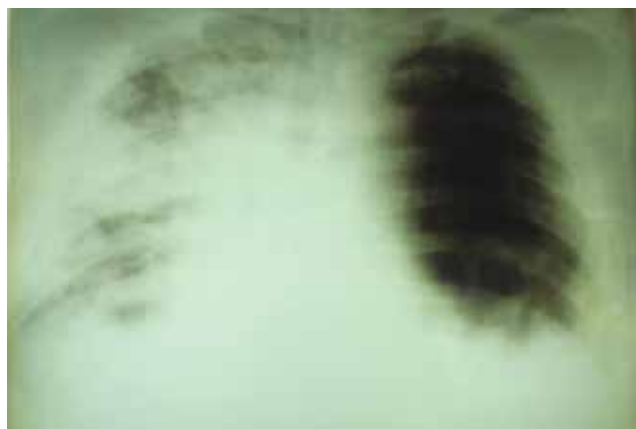


Рис. 6. Рентгенограмма легких больного Б. от 04.03.11

При патологоанатомическом исследовании выявлено наличие 2-сторонней полисегментарной гнойно-фибринозной пневмонии (по результатам бактериологического исследования кусочков легких — вызванной *Klebsiella pneumoniae*,  $10^4$  КОЕ / мл) в сочетании с массивной тромбоэмболией легочного ствола. Среди сопутствующей патологии следует отметить хронический бронхит в стадии обострения и облитерацию левой плевральной полости вследствие ранее перенесенного туберкулеза, с проведенной по этому поводу лобэктомией (1997). Смерть пациента наступила от тромбоэмболии легочного ствола. Проведенное микроскопическое исследование выявило метаплазию респираторного эпителия и его десквамацию (рис. 7), отложения организовавшегося фибрина в альвеолах (рис. 7), ателектаз, появление единичных гиалиновых мембран, немногочисленных гигантских альвеолоцитов (рис. 8), а также различные проявления тромбгеморрагического синдрома (рис. 9).

При рассмотрении секционного диагноза следует отметить, что, в отличие от клинического, в нем отсутствует упоминание о гриппе. Скорее всего, это связано с тем, что от начала вирусного заболевания до смерти больного и последовавшего вскрытия прошло около месяца. Вместе с тем имеющиеся

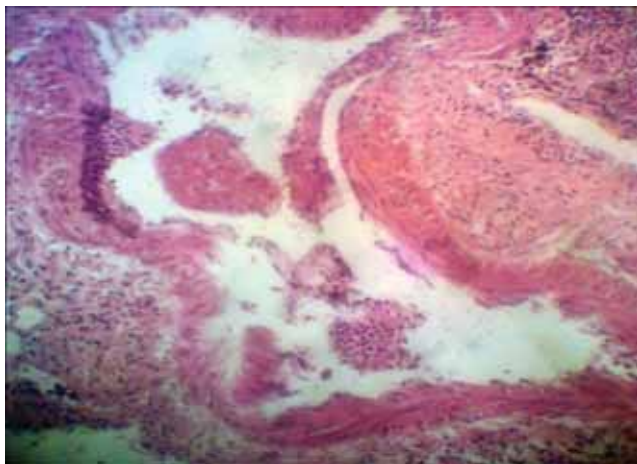


Рис. 7. Метаплазия респираторного эпителия бронхиолы с десквамацией, в просвете — фибрин и сегментоядерные лейкоциты. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$

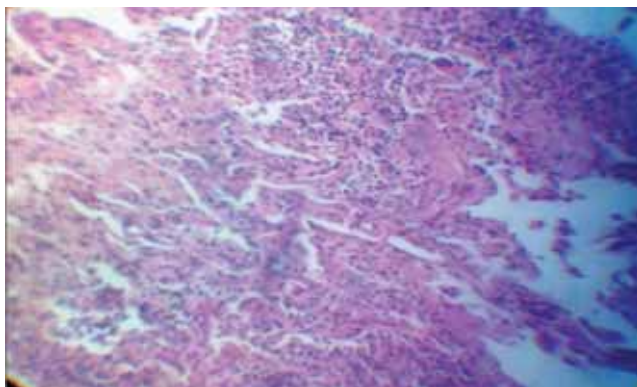


Рис. 8. Ателектаз с наличием гиалиновых мембран в альвеолах, единичные многоядерные альвеолоциты, скудная лейкоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 260$

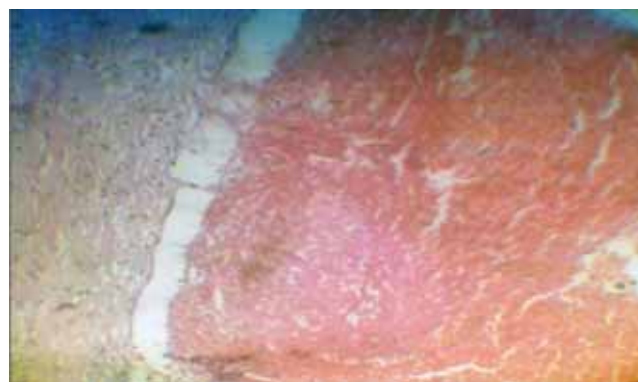


Рис. 9. Тромбоэмболия в легочной артерии (гемолизированные эритроциты, фибрин). Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 160$

в протоколе вскрытия указания на проявления тромбгеморрагического синдрома (тромбозы обеих легочных артерий и их сегментарных ветвей и изменения в ткани легких по типу геморрагических инфарктов, тромбы в микроциркуляторном русле головного мозга, очаговые кровоизлияния в пульпе селезенки) позволяют предположить наличие именно гриппозной пневмонии III типа. Кроме того, наличие у пациента Б. избыточной массы тела (ИМТ — 41,9; окружность талии — 114 см), артериальной гипертензии и гипергликемии дают основание для диагностирования метаболического синдрома [13].

Клиническая ситуация у пациента Б. подтверждает, что при гриппе у лиц с избыточной массой тела достоверно чаще формируются тромбозы различных локализаций, осложненные тромбоэмболией легочной артерии [7]. Наличие метаболического синдрома еще более повышает эту вероятность. Примерно в 30 % случаев летальных исходов при пандемическом гриппе обнаруживается бактериальная пневмония. Причинами смерти пациентов, как правило, являются устойчивый к проводимой терапии септический шок и выраженная ДН [9]. В 50–80 % случаев летальные исходы регистрируются при наличии у пациентов сопутствующей патологии.

Следовательно, особенностями 2-го клинического случая являются:

- тяжелое течение гриппа А / H1N1 у пациента в возрасте до 60 лет с метаболическим синдромом, длительным табакокурением, хронической патологией легких и поздним началом противовирусной терапии;
- осложнение пандемического гриппа А / H1N1 пневмонией III типа (по типу системного заболевания) тяжелого течения;
- течение заболевания обусловлено сопутствующей патологией, искажающей, наряду с действием вируса, иммунный ответ организма, а также присоединением грамотрицательной микрофлоры (выделенных прижизненно *Enterobacteriaceae* и посмертно *Klebsiella pneumoniae*, которые, вероятно, усугубили тяжесть заболевания и ухудшили его прогноз). Это дает основания предполагать, что поражение легких как минимум при гриппозной пневмонии III типа является не чисто вирусным, а вирусно-бактериальным процессом.

Таким образом, оба случая подтверждают мнение зарубежных и отечественных авторов о влиянии избыточной массы тела на течение и исход гриппозной пневмонии. Вероятно, не является исключением и ожирение в составе такого понятия как метаболический синдром. За 2 года (2010 и 2011) в пульмонологическом стационаре от гриппозной (А / H1N1 / pdm09) пневмонии умерли 2 пациента. У обоих комплекс соматической патологии может быть объединен в диагноз метаболический синдром, включающий в себя заболевания, каждое из которых само по себе потенциально является фактором риска фатального исхода при гриппозной пневмонии. Очевидно, что их сочетание является еще более значимым в прогностическом плане, что проиллюстрировано приведенными наблюдениями. Вирусная, а затем и присоединяющаяся бактериальная инфекция становятся дополнительными факторами, воздействующими на организм и приводящими к срыву механизмов компенсации, и без того находящимся в такой ситуации в состоянии крайнего напряжения. Учет приведенных особенностей может быть полезен при планировании врачами различных специальностей (инфекционистами, терапевтами, пульмонологами, эндокринологами, реаниматологами) тактики лечения больных с гриппозной пневмонией и должен стать основанием для особого внимания к такого рода пациентам.

## Литература

1. Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии. Пульмонология 2010; прил.: Грипп А / H1N1: уроки пандемии: 3–8.
2. Zimmer S.M., Burke D.S. Historical perspective – emergence of influenza A (H1N1) viruses. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 279–285.
3. Романовская А.А., Дурьманов А.М., Шаршов К.А. и др. Изучение чувствительности вирусов гриппа А (H1N1), вызвавших заболевания в апреле–мае 2009 года, к противовирусным препаратам в культуре клеток MDCK. Антибиотики и химиотер. 2009; 54 (5–6): 41–47.
4. Osterhaus A., Openshaw P., Monto A. Influenza A (H1N1) pandemic: the right steps were taken / Science based arguments to support this statement. European scientific group on influenza. Brussels, 22 Jan. 2010. Brussels; 2010.
5. Wood J. The 2009 influenza pandemic begins. Influenza Respire. Virus. 2009; 5: 197–198.
6. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. и др. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжелых осложнений. Пульмонология 2010; прил.: Грипп А / H1N1: уроки пандемии: 9–14.
7. Лузина Е.В., Ларева Н.В. Тяжелые респираторные осложнения как причина неблагоприятного исхода при гриппе А / H1N1 / sw2009 у больных с ожирением. Пульмонология 2011; 3: 96–100.
8. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В. и др. Патологическая анатомия легких при гриппе А / H1N1, по данным аутопсий. Пульмонология 2010; 1: 5–11.
9. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. November 2009. URL: [www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_management/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html).
10. Рахманова А.Г., Полушин Ю.С., Яковлев А.А. Методические рекомендации по лечению больных тяжелой формой гриппа H1N1 (опыт работы СПб ГУЗ Клинической инфекционной больницы им. С.П.Боткина). СПб.; 2009. 12.
11. Климова Е.А., Ющук Н.Д., Кареткина Г.Н. и др. Исходы тяжелого течения пандемического гриппа А / H1N1 / 2009. Тер. арх. 2010; 11: 15–18.
12. Черняев А.Л., Поминальная В.М., Самсонова М.В. Пандемия гриппа А / H1N1 2009 года: эпидемиология, клиника, патологическая анатомия. Пульмонология 2010; прил.: Грипп А / H1N1: уроки пандемии: 47–52.
13. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (2-й пересмотр). Кардиоваск. тер. и профилактик. 2009; 8 (6, прил. 2): 1–28.
14. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия. Методические рекомендации. Consilium Medicum: Инфекции и антимикроб. тер. 2004; 6: 2.
15. Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Клиническая характеристика абдоминального сепсиса у хирургических больных. Consilium Medicum: Инфекции и антимикроб. тер. 2000; 1: 3–11.

## Информация об авторах

Малыхин Федор Тимофеевич – к. м. н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов СтГМА; тел.: (8652) 72-41-62; e-mail: fmalykhin@yandex.ru  
 Титоренко Евгения Васильевна – ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов СтГМА; тел.: (8652) 72-81-42  
 Батурин Владимир Александрович – проф., зав. кафедрой клинической фармакологии, бактериологии и иммунологии факультета последипломного образования СтГМА; тел.: (8652) 35-25-24; e-mail: v\_baturin@mail.ru  
 Форсикова Наталья Григорьевна – зав. пульмонологическим отделением МУЗ "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Ставрополя"; тел.: (8652) 72-90-77

Поступила 24.10.11  
 © Коллектив авторов, 2012  
 УДК 616.24-002-022-06